

THESIS

MARBURG

1965

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

**Knochenmarksfunktionsprüfungen
nach Moeschlin an Ratten
unter der Einwirkung von Endoxan
und Macrodex 6%**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

vorgelegt von

Wolfram Kirmeß
aus Wasdow

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

**Knochenmarksfunktionsprüfungen
nach Moeschlin an Ratten
unter der Einwirkung von Endoxan
und Macrodex 6%**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Wolfram Kirmeß

aus Wasdow

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Maßersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am 25. 2. 1965.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan : Prof. Dr. med. H. Hensel.

Referent : Priv.Doiz. Dr. med. H. J. Streicher.

Correferent : Prof. Dr. med. M. Schwaiger.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Einleitung	1
I. Die Regulation des weißen Blutbildes	1
II. Die Knochenmarksfunktionsprüfung nach MOESCHLIN	5
III. Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Endoxan	6
IV. Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Macrodex 6%	8
B. Fragestellung	11
C. Eigene Untersuchungen	12
I. Methodik	12
II. Einzelversuche	13
a. Grundversuche	13
b. Kontrollversuche	22
c. Versuche unter der Einwirkung von Endoxan	28
d. Versuche unter der Einwirkung von Macrodex 6%	36
D. Diskussion	48
E. Zusammenfassung	55
F. Literatur	56



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung.

I. Die Regulation des weißen Blutbildes.

Der gesunde Organismus ist bemüht, die Anzahl und die Art der Leukozyten im strömenden Blut im Rahmen von rhythmischen Tagesschwankungen konstant zu erhalten. Die durch den hauptsächlich in der Leber erfolgenden Abbau und die Exkretion (z. B. in den Darm) ausgefallenen weißen Blutkörperchen werden laufend durch Neubildung im Retikulo - endothelialen System ersetzt.

Es kann daher schon beim Gesunden vermutet werden, daß das periphere Blutbild einem regulierenden Mechanismus unterliegt. Besonders deutlich aber tritt ein solcher im Falle einer akuten bakteriellen Infektion, etwa einer lobären Pneumonie, zutage.

Seit EHRLICH und TÜRK (1912) ist bekannt, daß bei Infektionen die verschiedenen Leukozytenarten in einer gesetzmäßigen Folge im Blut erscheinen. Dieser Vorgang wurde von SCHILLING 1923 / 24 in seiner biologischen Leukozytenkurve mit 4 Phasen erfaßt:

1. eine schwankende und ungleiche Vorphase
2. eine neutrophile (lympho- und eosinopenische)
Kampfphase mit Linksverschiebung
3. eine monozytäre Überwindungsphase
4. eine lymphozytär-eosinophile Heilphase.

Es liegt auf der Hand, daß eine solche gesetzmäßige Reaktionsfolge nicht ohne Steuerung vonstatten gehen kann. Bereits 1910 hatten BERTELLI, FALTA und SCHWEEGER erkannt, daß das vegetative Nervensystem (Sympathiko- und Vagotonus) an der Regulation des weißen Blutbildes beteiligt ist. Diese Ergebnisse fanden aber zunächst keine allgemeine Anerkennung, bis in den zwanziger Jahren die bahnbrechenden Untersuchungen von HOFF, ROSENOW u. a. durchgeführt wurden.

HOFF stellte fest, daß die Blutbildveränderungen nach Injektionen des Bakterienpräparates Pyrifer* mit denjenigen übereinstimmen, die bei akuten Infektionskrankheiten auf-

*-----
* Pyrifer (Warenzeichen der Asta - Werke A.G.) enthält fiebererregende Eiweißstoffe aus apathogenen Bakterienstämmen der Coli - Gruppe. 1 E entspricht 1 Mill. Keimen.

treten. Er erkannte, daß die Reaktion in 2 Phasen erfolgt :

1. Phase : Fieberanstieg mit hochgradiger Leukozytose unter myeloischer Linksverschiebung des Blutbildes und entsprechendem Lymphozytenabfall; gleichzeitig tritt Acidose, Blutzuckersteigerung und ein Abfall des Blutcholesterins ein.

2. Phase : Alle diese Werte kehren zur Norm zurück.

Bei geänderter Pyriferdosierung traten auch andersartige Blutbilder auf, die von nur geringfügiger Leukozytose bei ganz kleinen Mengen Pyrifer bis zu Leukopenie durch Lähmung des Knochenmarks bei sehr großen Dosen reichten.

Es ist das Verdienst HOFF's, diese Reaktionen in den großen Zusammenhang der vegetativen Reaktionen gestellt zu haben (1934). Er bezeichnete die Faktoren, welche die Einzelleistungen der Organe zur funktionellen Einheit des Organismus zusammenfassen und hierdurch nicht nur die Aufrechterhaltung des Lebens, sondern auch jede über das einfache vegetative Geschehen hinausgehende Sonderleistung des Individuums überhaupt erst ermöglichen, mit dem Begriff " vegetative Regulationen ". Diese werden vom vegetativen System ausgeführt, das neben dem vegetativen Nervensystem auch das inkretorische und das ganze Stoffwechselsystem umfaßt (nach KRAUS). HOFF führte außerdem den Begriff der vegetativen Gesamtschaltung ein, die er als eine unspezifische Abwehrleistung des Körpers auf verschiedenste Reize versteht. Sie besteht aus 2 Phasen, an denen das gesamte vegetative System beteiligt ist. In der ersten Phase herrscht ein Übergewicht des Sympathikus, wobei neben Fieberanstieg und Leukozytose mannigfache sonstige Veränderungen im Blut und Stoffwechsel auftreten, die in der 2. Phase mit einem Übergewicht des Parasympathikus wieder rückgängig gemacht werden. Vor der 1. Phase wird manchmal noch eine inkonstante Vorphase mit vagotonen Kennzeichen beobachtet. Die Reaktion des weißen Blutbildes auf Pyrifer läßt sich zwanglos als Teil einer vegetativen Gesamtschaltung verstehen. Der Mechanismus der Leukozytenregulation wurde gesondert weiteruntersucht.

HOFF und LINHARDT fanden, daß die Leukozytose auf Pyrifer bei Kaninchen mit durchtrenntem Halsmark ausbleibt, bei nur

halbseitiger Halsmarkdurchschneidung dagegen noch normal auslösbar ist. Demnach besteht also ein Einfluß nervöser Zentren oberhalb des Halsmarkes auf das Blutbild.

ROSENOW konnte durch einen Stich ins Zwischenhirn eine Leukozytose auslösen, die weitgehend unabhängig von der Wärmerstich-Hyperthermie war. An Kaninchen, die mit Luminal nar-kotisiert waren, konnte er mit Pyrifer keine oder nur eine deutlich verringerte Leukozytose hervorrufen.

Die zentralnervöse Regulation des weißen Blutbildes wird klinisch deutlich bei Blutungen in den 3. Ventrikel und bei Luftfüllung des Ventrikelsystems. Besonders nach den letzten registrierte HOFF die gleichen Blutveränderungen wie nach Pyrifer.

Weitere Untersuchungen wurden durch die japanische Schule von KOMIYA und KEN KURE`vorgenommen.

Nach den Durchschneidungsversuchen von KOMIYA wird die Reaktion der neutrophilen Granulozyten durch sympathische Nervenfasern über das Halsmark, die der Lymphozyten über den Vagus gesteuert. Das Zentrum für die Regulation der Neutrophilen soll sich im Tuber cinereum befinden. Die von dort ausgehenden Fasern verlaufen über das Halsmark und verlassen das Rückenmark in den Segmenten D₃ bis L₃. Sie ziehen mit den Rami communicantes albi zum Grenzstrang des Sympathikus, weiter mit den Nn. splanchnici zum Plexus coeliacus und gelangen von dort zu Milz und Leber.

Nach den Ergebnissen von BEER und KEN KURE`besteht außerdem eine direkte Innervierung des Knochenmarkes mit Fasern des leukozytenregulierenden Systems.

HESS fand mit Hilfe seiner exakten Hirnstichversuche, daß eine fokusmäßige Gliederung der vegetativen Zentren im Zwischenhirn nicht möglich ist. Er konnte aber deutlich eine ergotrope* von einer trophotropen Zone abgrenzen. Durch den ergotropen Sektor werden die Einzelleistungen des ergotropen Systems zu Kollektivleistungen zusammengefaßt. Im Sektor des trophotropen Systems besteht eine Gliederung in unscharf begrenzte Felder, denen definierte koordinatorische Leistungen zugeteilt sind.

*Die Ausdrücke ergotrop und trophotrop gebraucht HESS anstelle von sympathikoton und parasympathikoton.

HAYASCHIDA konnte mit Typhusvaccine (TV) an Kaninchen ähnliche Leukozytosen hervorrufen, wie sie nach Pyrufer auftreten. Unterbrach er die leukozytenregulierenden Fasern oberhalb D_3 , so blieb die Reaktion auf TV aus. Injizierte er aber solchen Kaninchen Serum, das von anderen, normalen Tieren zu Beginn einer TV-Leukozytose gewonnen war, so trat sofort ein Anstieg der weißen Blutkörperchen auf. Das gleiche Ergebnis erzielte er, wenn er solches Serum nicht vorbehandelten Tieren applizierte. Wenn er dagegen Serum von Tieren mit durchtrenntem Halsmark nach TV-Injektion entnahm, konnte er damit bei anderen Kaninchen keine Leukozytose hervorrufen. Er schloß daraus, daß das Serum gesunder Tiere nach Reizung mit TV einen Stoff enthält, der eine Leukozytose auslöst und nannte ihn Poetin. Er soll in der Leber, weniger auch in der Milz, gebildet werden.

Weitere Untersuchungen stammen von BEER. Er stellte Parabioseversuche an, wobei die Versuchstiere eine gemeinsame Bauchhöhle besaßen. Wenn er bei einem Parabionten einen Leukozytosereiz setzte (Ventrikelfüllung mit Luft), zeigte der andere kurz nach dem ersten ebenfalls eine Leukozytose. Diese mußte durch einen übergetretenen, humoral wirkenden Stoff hervorgerufen sein. Als Produktionsstätte dieses Stoffes stellte er durch Ausschluß aller anderen Bauchorgane die Leber fest.

BEER untersuchte die Reaktionsfähigkeit des leukozytären Systems auch nach Exstirpation verschiedener inkretorischer Drüsen. Er fand nach Ausfall von Schilddrüse, Epithelkörperchen, Keimdrüsen und Pankreas jeweils eine normale Reaktion. Nach Entfernung der Nebenniere blieb die Reaktion aus, ließ sich aber unter Zufuhr von Desoxycorticosteron wiederherstellen. Die Nebenniere ist also für eine normale Reaktion des leukozytären Systems notwendig.

Ein weiterer Stoff, der in die Leukozytenregulation eingreifen kann, wird in der Milz gebildet. Nach Splenektomien treten beim Menschen und im Tierexperiment regelmäßig höhere und länger anhaltende Leukozytosen auf als nach anderen Operationen (STREICHER). Dies könnte durch den Fortfall eines normalerweise von der Milz gebildeten Hemmstoffes erklärt werden. Nach den Ergebnissen von BOCK und FRENZEL existiert wirklich ein solcher "Milzwirkstoff", der im gesunden Orga-

nismus bei der Leberpassage des Milzblutes weitgehend unwirksam gemacht wird. Nach HEILMEYER ist aber dieser Stoff nicht milzspezifisch und kann von anderen Geweben ersetzt werden.

Fassen wir noch einmal kurz zusammen :

Die Steuerung des weißen Blutbildes geschieht im Rahmen der vegetativen Regulationen von einem Zentrum im Zwischenhirn aus auf nervösem Wege unter Vermittlung von humoral wirksamen Stoffen aus Leber und Milz.

II. Die Knochenmarksfunktionsprüfung nach MOESCHLIN.

Auf der Basis der gesetzmäßigen Reaktion des weißen Blutbildes nach Gabe von Pyrifer wurde von MOESCHLIN eine Knochenmarksfunktionsprüfung ausgearbeitet. Bei intakter Regulation müssen die auf einen Reiz mit Pyrifer im Blut vermehrt erscheinenden neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark, ihrer Bildungsstätte, stammen, wo ein rasch mobilisierbares Depot besteht.

MOESCHLIN zählte direkt vor der Injektion von 25 bis 50 E Pyrifer beim Menschen die Leukozyten, dann in Abständen von 2 Stunden bis zur 8. Stunde und ein letztes Mal nach 24 Stunden. Es zeigte sich nach 2 Stunden meist ein Abfall, danach aber ein Anstieg der weißen Blutkörperchen mit einem Höhepunkt um die 6. Stunde. Erst stiegen die neutrophilen (Ausschwemmungsphase), dann die stabkernigen Formen an (Produktionsphase). Die eosinophilen Granulozyten und die Monozyten fielen zunächst ab, um dann später als die Neutrophilen anzusteigen. Die Lymphozyten fielen zu einem Tiefpunkt nach etwa 6 Stunden ab. Nach 24 Stunden hatten alle Leukozytenarten ihre Ausgangswerte ungefähr wieder erreicht. Dieses Verhalten entspricht durchaus der SCHILLING'schen biologischen Leukozytenkurve.

Bei Knochenmarksschädigungen (z. B. Panmyelophthise) zeigte sich ein flacher Kurvenverlauf mit deutlichem primärem Abfall und folgender nur zögernder Zunahme der Leukozyten gering über die Ausgangslage.

LINKE, v. RANSBEEK und SCHRICKER berichteten, daß die

WILDER'sche Ausgangswertregel bei der Knochenmarksfunktionsprüfung mit Pyrifor gültig sei. Diese Regel besagt, daß in 75 % der Versuche eine ansteigende Kurve desto flacher und eine sinkende desto tiefer verläuft, je höher der Ausgangswert ist und vice versa.

III. Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Endoxan*.

Es ist bis heute noch kein Chemotherapeutikum gegen maligne Tumoren gefunden worden, welches nur deren Zellen angreift, ohne den Organismus sonst zu schädigen. Auch ist es mit den bisher bekannten Stoffen (den Cytostatica) nicht möglich, einen Patienten von einem Malignom zu befreien, obwohl dies im Tierversuch bereits gelungen ist. Es können höchstens Remissionen erzielt werden.

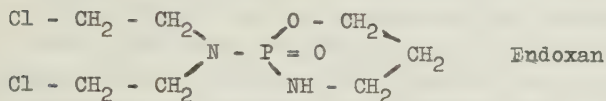
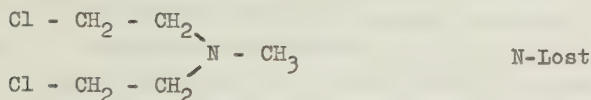
Es gibt 3 Gruppen von Cytostatica : die Antimetaboliten (z. B. 6-Mercaptopurin), bestimmte Hormone (z. B. Oestrogene beim Prostatacarcinom) und die sogenannten alkylierenden Substanzen (z. B. N-Lost).

N-Lost reagiert als chemisch sehr aktive Substanz mit vitalen Zellbestandteilen wie Nukleinsäuren und Proteinen und führt durch Hemmung von Fermenten außerdem zu einer Einschränkung der aeroben Glykolyse, die bekanntlich in Tumoren erhöht ist. Diese Wirkungen betreffen alle sich schnell regenerierenden Gewebe, zu denen die Geschwülste gehören, aber u. a. auch das Knochenmark. Die Leukopenie durch N-Lost schränkt dessen therapeutische Anwendung erheblich ein.

Endoxan ist ein zyklischer Phosphamidester des N-Lost. Es ist das Ergebnis von Versuchen, durch Änderung des N-Lost-Moleküls Präparate zu entwickeln, die in einer unwirksamen Transportform appliziert werden können und erst im Tumorgewebe in ihre Wirkform übergehen. Dies Prinzip Transportform - Wirkform wurde von DRUCKREY und RAABE mitgeteilt, die bei Prosta-

*Warenzeichen der Asta - Werke A.G.

tacarcinomen Oestrogene als Phosphat zuführten, wobei durch die hohe Aktivität der sauren Phosphatase in dieser Geschwulst die Oestrogene hier in besonderem Maße freigesetzt wurden.



ARNOLD und BOURSEAUX berichteten, daß Endoxan als intaktes Molekül isolierte Krebszellen nicht schädigt, was aber seine Abbauprodukte tun, die nach längerem Stehen in wäßriger Lösung entstehen. Die pharmakologisch und klinisch erwiesene große therapeutische Breite des Endoxan lege die Vermutung nahe, daß diese Umwandlung in die Wirkformen in der Krebszelle wesentlich rascher erfolgt als in der gesunden Zelle. BROCK fand, daß mit Endoxan verschiedene Tiertumoren endgültig geheilt werden können. BROCK und WILMANNs folgerten daraus, daß Endoxan im Tierversuch einen sehr guten cancerotoxischen Effekt zeigt, in vitro jedoch inaktiv ist, daß die Wirkung nach dem Prinzip Transportform - Wirkform erfolgt. Hierfür spreche auch die von diesen Autoren ebenfalls gefundene große therapeutische Breite und die geringe Leukozytendepression.

DRUCKREY, KUK, SCHMÄHL und STEINHOFF berichteten, daß sie im Tierexperiment beim sehr therapieresistenten DS-Carcinoma sarkom der Ratte 90 % der Versuchstiere endgültig heilen konnten, wenn sie die Operation mit einer Endoxan-Behandlung kombinierten. Durch alleinige Operation war dies nur bei 25 % der Tiere möglich, und mit alleiniger Chemotherapie konnten kaum Heilungen erzielt werden.

DRUCKREY und Mitarbeiter empfahlen auf Grund von Tierversuchen eine Anwendung von Endoxan nicht in täglichen kleinen Dosen, was zur Entstehung therapieresistenter Zellstämme führe, sondern in großen Dosen bei verlängerten Intervallen, wobei bessere Behandlungsergebnisse gefunden wurden.

Über klinische Erfahrungen berichteten GROSS und WULF. Sie konnten durch Endoxantherapie bei der Mehrzahl ihrer Patienten mit Malignomen Remissionen oder wenigstens Besserungen erzielen. Die Depression der Leukozyten führte nur in wenigen Fällen zu einer Leukopenie unter 2000 weißen Zellen/mm³.

Die leukodepressorische Wirkung von Endoxan wurde auch im Tierversuch nach Gabe sehr großer Mengen (150 mg/kg und mehr) studiert. Es zeigte sich bei dieser Dosierung stets eine erhebliche Leukopenie. Im Knochenmark traten Reifungs- und Ausschwemmungsstörungen im granulopoetischen System auf. Mit Lipopolysacchariden, die ähnlich wie Pyrifur für Knochenmarksfunktionsprüfungen verwendet werden können, ließ sich keine Leukozytenausschwemmung erreichen (DROSTE, DORSZEWSKI und KOCH; BIERBRAUER; PLIESS und FASSBENDER).

Knochenmarksfunktionsprüfungen mit Lipopolysacchariden wurden auch an Geschwulstpatienten durchgeführt, die mit Endoxan behandelt wurden. Die Reaktion hing im wesentlichen vom Stadium der Grundkrankheit ab. Ein signifikanter Einfluß der Endoxantherapie wurde nicht beobachtet (PETRIDES und MONCKE).

IV. Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Macrodex 6%*.

Da zu Transfusionszwecken menschliches Vollblut und Serum meist nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen, wurde schon lange nach Ersatzmitteln für diese vielfach lebensrettenden Flüssigkeiten gesucht. Es kommt nämlich oft lediglich darauf an, die Blutmenge etwa eines vom Schock bedrohten Patienten nachhaltig zu vermehren, ohne daß das hierfür verwendete Mittel dem Blut qualitativ völlig gleichkommen müßte. .

An ein Plasmaersatzmittel müssen nach GRÖNWALL und INGELMAN folgende Forderungen gestellt werden :

 *Warenzeichen der Knoll A.G. Macrodex 6% ist eine wäßrige Lösung mit 6 % Dextran und 0,9 % Kochsalz.

1. Es muß eine Substanz enthalten, die in ihren physikalischen, chemischen und physiologischen Eigenschaften dem Bluteiweiß möglichst gleicht.
2. Es muß serologisch indifferent sein.
3. Es muß vom Organismus in angemessener Zeit abgebaut oder ausgeschieden werden.

Schon im ersten Weltkrieg wurden Lösungen von Gummi arabicum, Gelatine u. a. verwendet, die durch ihren kolloidosmotischen Druck in der Gefäßbahn blieben. Sie wirkten aber alle antigen oder wurden vom Körper nur langsam abgebaut oder ausgeschieden. Man griff deshalb später auf einfache Salzlösungen zurück, die zwar im Augenblick der Infusion sehr gut wirken, aber wegen des fehlenden kolloidosmotischen Drucks schon kurz danach aus der Blutbahn verschwinden. FISCHER gewann den Eindruck, daß solche Lösungen sofort in den Magen laufen. SCHWAIGER und SCHMEISER berichteten, daß sie die intravenöse Infusion von Salzlösungen nach Magenoperationen völlig aufgaben, da die Überschwemmung des Kreislaufs Komplikationen wie Übelkeitsgefühl, Erbrechen, Sekretanhäufung und -stauung im Magen oder Magenstumpf oder postoperative Magenatonie provoziert, sogar ursächlich auslösen kann. Sie bestätigten diese Beobachtungen durch Tierversuche.

1944 untersuchten GRÖNWALL und INGELMAN Dextran, ein aus Glukosemolekülen aufgebautes Polysaccharid mit kolloidosmotischer Wirkung. Es wurde aus Zuckerrübensäften gewonnen, die mit Bact. Leuconostoc mesenteroides infiziert waren. Es rief im Tierversuch keine Präzipitinbildung hervor. Das native Dextran war für Infusionszwecke wegen entstehender Leber- und Nierenschäden nicht brauchbar. Partiell hydrolysiertes Dextran* dagegen rief nur eine erhöhte Blutkörperchensenkungsreaktion hervor und hatte bei Verwendung zu Infusionen eine günstige Wirkung auf den experimentell erzeugten Schock an Versuchstieren.

SCHEGA konnte mit Hilfe einer besonderen Versuchsanordnung zeigen, daß Salzlösungen immer im gleichen Tempo das Gefäßsystem verließen, wie sie infundiert wurden, während Dextran ebensowenig zu Ödemen führte wie Eigenblut oder Plasma.

* Das Dextran in Macrodex 6% ist durch Hydrolyse auf ein Molekulargewicht um 60 000 eingestellt.

SCHWARTZKOPFF fand, daß 90 Minuten nach Infusion von 500 ml Macrodex das Plasmavolumen um 900 ml zugenommen hatte. Nach 2 Stunden war der Hämatokrit am niedrigsten, nach 24 Stunden wieder beim Ausgangswert. Zu dieser Zeit war also die durch das Dextran bedingte Volumenänderung ausgeglichen. Die Dextranmenge erreichte im Interstitium nach 48 Stunden ein Maximum. Nach 6 Tagen waren 55 % des infundierten Dextrans im Urin ausgeschieden. Bei Markierung des Dextrans mit C^{14} ließen sich 2 Wochen nach der Infusion 20 bis 26 % dieses Stoffes in der Atemluft nachweisen, was auf einen Abbau im Körper deutet. AMMON konnte diese Vermutung durch den Nachweis eines dextran-spaltenden Ferments in menschlichem Gewebe (Leber, Milz, Niere) erhärten.

B. Fragestellung.

Vom Chirurgen wird als Ergänzung der Radikaloperation bei malignen Geschwülsten prä- und postoperativ häufig eine Chemotherapie mit Endoxan durchgeführt. Nach Operationen sind viele Patienten bekanntlich besonders anfällig für Infektionen. Eine weitere Beeinträchtigung der Infektabwehr durch Medikamente ist deshalb nicht wünschenswert. Es erhebt sich daher die Frage, ob die Leukozytenmobilisation als wesentlicher Bestandteil der Infektabwehr des Körpers durch eine Chemotherapie mit Endoxan beeinträchtigt wird.

Hier soll an gesunden Ratten untersucht werden, wieweit das leukozytäre System nach relativ kurzer Endoxanbehandlung noch in der Lage ist, auf einen unspezifischen Reiz zu reagieren.

Auch Macrodex 6% wird u.a. vor, bei und nach Operationen viel verwendet (Prophylaxe und Behandlung der Schocks). Es stellt sich deshalb hier die gleiche Frage wie beim Endoxan.

C. Eigene Untersuchungen.

I. Methodik.

Die ausgewerteten Versuche wurden an insgesamt 160 weiblichen Albinoratten mit einem Gewicht zwischen 250 und 350 g durchgeführt. Die Tiere wurden mit Altrumin, einem fabrikmäßig fertig zubereitetem Futter, unter Vitaminzusatz zum Trinkwasser ernährt. Während der Knochenmarksfunktionsprüfungen, die in der von MOESCHLIN angegebenen Weise erfolgten, blieben sie nüchtern. Zur Durchführung der Blutentnahmen und Injektionen wurden sie in einen selbstgefertigten Käfig gesperrt, aus dem nur der Schwanz heraushing. Injiziert wurde in eine Schwanzvene, Blut wurde durch Kupieren der Schwanzspitze gewonnen. Diese Technik ist bereits von CZOK verwendet worden.

Die Zählung der Leukozyten erfolgte nach THOMA, wobei für jede Ratte stets dieselbe Pipette zum Verdünnen des Blutes genommen wurde. Die Ausstriche wurden nach PAPPENHEIM gefärbt.

Jeder Einzelversuch wurde an 5 Ratten ausgeführt.

Es zeigte sich, daß es nicht gleichgültig war, ob der Knochenmarksfunktionsprüfung bereits Blutentnahmen vorausgegangen waren (s. Versuch 6)*. Deshalb mußte grundsätzlich vor allen Pyriferversuchen auf eine Zählung der Leukozyten verzichtet werden.

Es war zunächst eine geeignete Pyriferdosis für die Knochenmarksfunktionsprüfung an unseren Ratten zu suchen. Die von HUNDESHAGEN angegebene Dosierung von $1/3$ bis $1/2$ der Grammzahl des Körpergewichts an Einheiten erschien zu hoch. KRESTOW hat für 150 bis 200 g schwere Ratten 1,5 E verwendet.

 *Diese Erkenntnis kam leider erst, nachdem eine Reihe unwahrscheinlicher Befunde erhoben worden war. Als Ergebnis einer intensiven Suche nach der Fehlerquelle konnten nur die vorausgegangenen Blutentnahmen für die sonst unerklärlichen Beobachtungen verantwortlich gemacht werden. Z. B. fielen Pyriferversuche nach physiologischer Kochsalzlösung pathologisch aus, wenn 1 Tag vorher die Leukozyten gezählt wurden, verliefen dagegen normal, wenn dies unterblieb.

II. Einzelversuche.

a. Grundversuche.

Versuch 1

Pyriferdosis : 10 E

	Ratte 1a	Ratte 1b	Ratte 1c	Ratte 1d	Ratte 1e	Mittelwert
leer	5800	12100	14600	11200	10200	10800
2 Std.	9200	24900	21500	7900	25800	17900
4 "	10200	24100	24900	16000	24000	19800
6 "	7600	25600	17100	17000	30100	19500
8 "	6000	21400	20000	14400	25200	17400
24 "	9300	24300	20300	15200	23700	18600

Es findet sich bei allen Ratten eine Reaktion, die nach 24 Stunden noch nicht abgeklungen ist.

Versuch 2

Pyriferdosis : 5 E

	Ratte 2a	Ratte 2b	Ratte 2c	Ratte 2d	Ratte 2e	Mittelwert
leer	17200	6400	14000	16600	8100	12500
2 Std.	12700	10500	16800	15400	7500	12600
4 "	10700	10900	15500	19100	16500	14500
6 "	16700	13600	16700	16200	10600	14800
8 "	8700	14800	16500	15100	14100	13800
24 "	19800	14500	17800	17800	18600	17700

Nur bei Ratte 2b und 2e liegt eine Reaktion vor, die nach 24 Stunden in beiden Fällen noch nicht ausgeglichen ist. Die anderen 3 Ratten reagieren nicht deutlich.

Versuch 3a

Pyriferdosis : 3 E

	Ratte 3a	Ratte 3b	Ratte 3c	Ratte 3d	Ratte 3e	Mittelwert
leer	11100	18900	13700	30800	11000	17100
2 Std.	8100	15700	9400	25800	15900	15000
4 "	13700	20500	19200	31700	18800	20800
6 "	12700	25700	15900	44400	22400	24200
8 "	12100	15100	12000	31400	17600	17600
24 "	14000	13400	16300	39000	9900	18500

Alle Ratten reagieren auf den Reiz mit Pyrifer. Die Ausgangswerte werden nach 24 Stunden zum Teil unterschritten, zum Teil erfolgt dann bereits ein neuer, nicht unmittelbar auf die Pyrifergabe zurückzuführender Anstieg.

Versuch 3b

Pyriferdosis : 3 E

	Ratte 3f	Ratte 3g	Ratte 3h	Ratte 3i	Ratte 3j	Mittelwert
leer	13400	12900	17400	14900	14100	14500
2 Std.	12600	16100	19600	15300	12700	15300
4 "	12400	16700	21300	18900	20100	17900
6 "	16100	15800	21300	15400	20100	17700
8 "	11500	15000	18900	12000	16100	14700
24 "	13600	20600	22400	21900	24900	20700

Alle Ratten reagieren auf den Testreiz. Die Leukozytenzahlen nähern sich den Ausgangswerten schon nach 8 Stunden. Nach 24 Stunden zeigt sich ein neuer, noch höherer Anstieg als auf den Pyriferreiz, der auf diesen nicht unmittelbar zurückzuführen ist.

Versuch 3c

Pyriferdosis : 3 E

	Ratte 3k	Ratte 3l	Ratte 3m	Ratte 3n	Ratte 3o	Mittelwert
leer	25500	27000	---	12800	10800	19000
2 Std.	26300	19800	---	8900	8800	16000
4 "	25800	32400	---	18500	16400	23300
6 "	29300	27500	---	16800	10300	21000
8 "	29400	25000	---	19100	15400	22200
24 "	25800	25900	---	11800	9200	18200

Die Ratte 3m kann nicht verwertet werden, da bei ihr das Blut sofort nach dem Austritt aus der Wunde gerinnt und deshalb keine gleichmäßige Durchmischung mit der Verdünnungsflüssigkeit erreicht werden kann.

Die Ratte 3k reagiert nur schwach.

Die übrigen 3 Tiere reagieren gut und haben nach 24 Stunden ihre Ausgangswerte unterschritten.

Versuch 3d

Pyriferdosis : 3 E

	Ratte 3p	Ratte 3q	Ratte 3r	Ratte 3s	Ratte 3t	Mittelwert
leer	13800	23100	17900	---	---	18300
2 Std.	18600	31600	15100	---	---	21800
4 "	19700	26600	22300	---	---	22900
6 "	17200	28200	22400	---	---	22600
8 "	15400	26800	20600	---	---	20900
24 "	16400	24600	16200	---	---	19100

Die Ratte 3s geht im Käfig vor irgendeiner Behandlung ein. Von dem Tier 3t läßt sich kein Blut zur Leukozytenzählung gewinnen. Die 3 anderen Ratten reagieren gut auf das Pyrif. Nach 24 Stunden nähern sie sich den Ausgangswerten bzw. haben sie unterschritten.

Während dieses Versuches wurde bei jeder Blutabnahme auch ein Ausstrich angefertigt.

Mittelwerte aus den Versuchen 3a bis 3d (17 Ratten), wobei die Veränderungen in % der Ausgangswerte der einzelnen Tiere angegeben werden :

leer	: 100	6 Std.	: 125,5
2 Std.	: 97,5	8 "	: 111
4 "	: 127	24 "	: 114

Mittelwert der von den einzelnen Ratten erreichten höchsten Leukozytenzahlen, gleichgültig, ob nach 4 oder 6 Stunden (in % der Ausgangswerte) : 137,5

Blutausstriche zu Versuch 3d

		Lympho- zyten	Segment- kernige	Stab- kernige	Eosino- phile	Mono- zyten	Plasma- zellen
leer	Ratte 3p	62 %	27 %	6 %	---	5 %	---
	" 3q	52 %	36 %	5 %	---	6 %	1 %
	" 3r	70 %	24 %	2 %	1 %	3 %	---
Mittelwert		61 %	29 %	4 %	---	5 %	---
2 Std.	Ratte 3p	39 %	53 %	7 %	---	1 %	---
	" 3q	37 %	49 %	9 %	---	5 %	---
	" 3r	62 %	34 %	3 %	---	1 %	---
Mittelwert		46 %	45 %	6 %	---	2 %	---
4 Std.	Ratte 3p	27 %	66 %	6 %	---	1 %	---
	" 3q	35 %	55 %	7 %	---	3 %	---
	" 3r	50 %	41 %	4 %	---	4 %	1 %
Mittelwert		37 %	54 %	6 %	---	3 %	---
6 Std.	Ratte 3p	16 %	77 %	6 %	1 %	---	---
	" 3q	23 %	65 %	3 %	4 %	5 %	---
	" 3r	35 %	61 %	3 %	1 %	---	---
Mittelwert		25 %	68 %	4 %	2 %	2 %	---
8 Std.	Ratte 3p	15 %	80 %	4 %	1 %	---	---
	" 3q	30 %	65 %	3 %	1 %	1 %	---
	" 3r	35 %	60 %	3 %	1 %	1 %	---
Mittelwert		27 %	68 %	3 %	1 %	1 %	---
24 Std.	Ratte 3p	53 %	42 %	1 %	1 %	3 %	---
	" 3q	38 %	47 %	5 %	6 %	4 %	---
	" 3r	66 %	30 %	1 %	3 %	---	---
Mittelwert		52 %	40 %	2 %	3 %	2 %	---

Versuch 4a

Pyriferdosis : 2 E

	Ratte 4a	Ratte 4b	Ratte 4c	Ratte 4d	Ratte 4e	Mittelwert
leer	(10700)	29200	17500	27300	(14900)	24700
2 Std.	(10200)	24300	14000	29900	(16900)	22700
4 "	(11100)	20700	17100	30600	(14200)	22800
6 "	(8700)	16000	13500	26300	(14800)	18600
8 "	(4900)	14200	13700	24300	(14100)	17400
24 "	(8400)	38800	16800	44800	(23900)	33500

Nur die Ratte 4d zeigt eine geringe Reaktion. Die anderen 4 Tiere reagieren nicht im Sinne einer normalen Pyriferkurve. Erst nach 24 Stunden haben 3 Ratten eine erhebliche Leukozytose, was aber nicht unmittelbar auf das Pyrifere bezogen werden kann.

Die Ratte 4a ist möglicherweise vorbehandelt, bei der Ratte 4e ist dies sicher. Sie werden beide für die Berechnung des Mittelwertes nicht berücksichtigt, obwohl ihre Werte nicht wesentlich von denen der frischen Tiere abweichen.

Versuch 4b

Pyriferdosis : 2 E

	Ratte 4f	Ratte 4g	Ratte 4h	Ratte 4i	Ratte 4j	Mittelwert
leer	28400	21300	14900	22800	11700	19800
2 Std.	26800	18000	14600	23100	12400	19000
4 "	21400	27000	11000	17700	17600	18900
6 "	22100	17500	14200	20800	17000	18300
8 "	25000	14400	20600	19200	14600	18800
24 "	28900	18500	13700	21400	18700	20200

Nur die Ratten 4g und 4k zeigen eine Reaktion, während die Werte der anderen abfallen. Nach 24 Stunden ist nur das Tier 4k weit oberhalb des Ausgangswertes. Die anderen haben diesen ungefähr wieder erreicht.

b. Kontrollversuche

Versuch 5

Anstelle von Eyrifer wird ein ml physiologische Kochsalzlösung injiziert.

	Ratte 5a	Ratte 5b	Ratte 5c	Ratte 5d	Ratte 5e	Mittelwert
leer	15600	12100	11900	11000	26700	15500
2 Std.	16000	11800	10700	8800	22600	14000
4 "	13900	9400	11000	7500	24600	13300
6 "	12200	13200	9500	10600	26100	14300
8 "	13000	10600	8700	11500	26100	14000
24 "	16700	13600	15900	14300	31800	18500

Die Leukozytenzahlen fallen zunächst unter die Ausgangswerte ab, um diese erst nach 24 Stunden zu überschreiten.

Versuch 6

Einen Tag vor einem Pyriferversuch mit 3 E werden bei diesen Ratten schon einmal die Leukozyten gezählt. Damit soll festgestellt werden, ob das Kupieren der Schwanzspitze längere Zeit vor dem Versuch dessen Verlauf beeinträchtigt.

	Ratte 6a	Ratte 6b	Ratte 6c	Ratte 6e	Ratte 6d	Mittelwert
1 Tag zuvor	12300	25800	8700	16200	9100	14400
leer	10900	22700	9800	19200	15000	15500
2 Std.	10500	20100	9900	12900	18700	14400
4 "	8900	25200	12200	15700	15400	15500
6 "	10400	25300	12800	16300	20700	17100
8 "	9400	23500	6900	11200	19900	14200
24 "	7100	24200	8800	15100	16800	14400

Die Ratten 6c und 6d reagieren gut auf den Testreiz, das Tier 6b schwach und die Ratten 6a und 6e gar nicht.

Versuch 7

Den Ratten werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 4 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert. Das entspricht etwa 1 l auf 70 kg.

Eine Ratte geht bereits vor der Injektion im Käfig ein.

	Ratte 7a	Ratte 7b	Ratte 7c	Ratte 7d	Ratte 7e	Mittelwert
leer	13900	20400	16200	---	18500	17300
2 Std.	11100	15700	16000	---	17200	15000
4 "	17900	32300	16900	---	22300	22400
6 "	16600	22900	14300	---	22400	19100
8 "	16000	21500	11800	---	15500	16200
24 "	18100	20000	13300	---	15900	16800

Die Ratte 7c reagiert nicht, die anderen reagieren gut.

Versuch 8

Den Ratten werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 8 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert. Das entspricht etwa 2 l auf 70 kg.

	Ratte 8a	Ratte 8b	Ratte 8c	Ratte 8d	Ratte 8e	Mittelwert
leer	14500	---	---	21500	18200	18100
2 Std.	19600	---	---	19400	18900	19300
4 "	26400	---	---	30400	19900	25600
6 "	46000	---	---	26500	28600	33700
8 "	32600	---	---	39600	35200	35800
24 "	18500	---	---	31200	28400	26000

Die Ratte 8b geht im Käfig vor Behandlung ein, das Tier 8c während der ersten Blutabnahme.

Die übrigen 3 Ratten reagieren gut auf den Pyriferreiz. Der Höhepunkt der Leukozytose liegt bei den Ratten 8d und 8e erst nach 8 Stunden vor. Nach 24 Stunden sind die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht.

Versuch 9

Den Ratten werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 4 ml Ringerlösung injiziert.

	Ratte 9a	Ratte 9b	Ratte 9c	Ratte 9d	Ratte 9e	Mittelwert
leer	35500	20700	8100	19600	13900	19600
2 Std.	28000	18200	15900	21100	17300	20100
4 "	36000	23700	17300	22900	18600	23700
6 "	39900	16500	24700	21600	15500	23600
8 "	38300	16900	51600	26000	14000	29400
24 "	31600	20700	11500	21000	13200	19600

Die Ratten 9a und 9b reagieren schwach, die anderen Tiere gut. Der Höhepunkt der Leukozytose wird von den Ratten 9c und 9d erst nach 8 Stunden erreicht.

Versuch 10

Den Ratten werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 8 ml Ringerlösung injiziert.

Eine Ratte geht im Käfig vor der Injektion ein.

	Ratte 10a	Ratte 10b	Ratte 10c	Ratte 10d	Ratte 10e	Mittelwert
leer	16300	21300	11700	9800	---	14800
2 Std.	15800	16700	14400	13100	---	15000
4 "	22400	30800	17300	16600	---	21800
6 "	37300	12500	12900	16600	---	19800
8 "	19600	14400	18000	16400	---	17100
24 "	15500	22100	9800	12300	---	14900

Alle 4 Ratten reagieren gut.

c. Versuche unter der Einwirkung von Endoxan

Versuch 11

Jeder Ratte werden einen Tag vor dem Pyriferversuch
15 mg/kg Endoxan injiziert.

	Ratte 11a	Ratte 11b	Ratte 11c	Ratte 11d	Ratte 11e	Mittelwert
leer	16600	11800	12900	6300	7500	11000
2 Std.	15600	13500	18000	11900	8800	13600
4 "	19700	36500	19400	9400	22700	21500
6 "	18900	22700	20300	9500	28200	19900
8 "	19600	11800	15100	8800	11800	13400
24 "	8800	12600	7800	8900	10200	9700

Bei 3 Ratten ist zeitweise eine geringe Leukopenie eingetreten.

Alle 5 Tiere reagieren gut.

Versuch 12

Jeder Ratte werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 50 mg/kg Endoxan injiziert.

	Ratte 12a	Ratte 12b	Ratte 12c	Ratte 12d	Ratte 12e	Mittelwert
leer.	16600	13400	14600	9000	3600	11400
2 Std.	7600	14700	14500	10600	10200	11500
4 "	12600	12900	13300	15200	10700	12900
6 "	10500	16700	9900	13800	12600	12700
8 "	9200	12100	10100	10700	7100	9800
24 "	5400	8900	3600	4300	4600	5400

Die Ratten 12b, 12d und 12e reagieren, die beiden anderen nicht. Einen leukopenischen Ausgangswert zeigt nur die Ratte 12e, während nach 24 Stunden trotz des Pyrifers 4 Tiere eine Leukopenie haben.

Versuch 13

Jeder Ratte werden 2 Tage vor dem Pyriferversuch 15 mg/kg Endoxan injiziert.

	Ratte 13a	Ratte 13b	Ratte 13c	Ratte 13d	Ratte 13e	Mittelwert
leer	18600	12800	11200	12700	10100	13100
2 Std.	34000	8700	21000	14900	9500	17600
4 "	28900	8900	23600	12900	12500	17400
6 "	33300	13000	21100	17300	11700	19300
8 "	16200	8500	16200	11900	10700	12700
24 "	17800	16500	35600	9400	12400	18300

Es ist keine Leukopenie eingetreten.

Die Ratte 13b reagiert nicht, alle anderen Tiere reagieren gut. Die Ratten 13c und 13e haben nach 24 Stunden erneut eine Leukozytose.

Versuch 14a

Jeder Ratte werden 2 Tage vor dem Pyriferversuch 50 mg/kg Endoxan injiziert.

	Ratte 14a	Ratte 14b	Ratte 14c	Ratte 14d	Ratte 14e	Mittelwert
leer	6000	3200	9700	5300	8700	6600
2 Std.	4200	1400	6700	5800	6700	5000
4 "	9300	1300	12800	6000	9600	7800
6 "	14100	900	16000	4000	13500	9700
8 "	16400	1300	12800	2900	7200	8100
24 "	5600	2400	1900	1900	6900	3700

Alle Ausgangswerte liegen unter 10000. Die Ratten 14a, 14b und 14d haben eine Leukopenie.

Die Tiere 14a, 14c und 14e reagieren im Rahmen der niedrigen Ausgangswerte gut auf den Testreiz, während die beiden anderen nicht reagieren.

Nach 24 Stunden haben alle Ratten eine Leukopenie.

Versuch 14b

Jeder Ratte werden 2 Tage vor dem Pyriferversuch 50 mg/kg Endoxan injiziert.

Während dieses Versuches wird bei jeder Blutabnahme ein Ausstrich angefertigt.

	Ratte 14f	Ratte 14g	Ratte 14h	Ratte 14i	Ratte 14j	Mittelwert
leer	10900	9500	3500	7600	2800	6900
2 Std.	6200	13300	5100	3500	6100	6800
4 "	2600	17100	7800	2900	7200	7500
6 "	4000	17100	8600	1400	5500	7300
8 "	2500	13000	7600	3000	5800	6400
24 "	800	7200	4100	5600	1600	3900

Die Ratten 14h, 14i und 14j haben leukopenische Ausgangswerte.

Die Tiere 14g, 14h und 14j reagieren im Rahmen der niedrigen Ausgangswerte gut auf den Testreiz, während die anderen beiden nicht reagieren.

Nach 24 Stunden haben alle Ratten eine Leukopenie.

Blutausstriche zu Versuch 14b

			Lympho- zyten	Segment- kernige	Stab- kernige	Eosino- phile	Baso- phile	Mono- zyten	Myelo- zyten
leer	Ratte 14f	29 %	65 %	1 %	1 %	---	---	4 %	---
	" 14g	84 %	13 %	---	---	---	---	3 %	---
	" 14h	37 %	58 %	1 %	1 %	---	---	3 %	---
	" 14i	74 %	18 %	1 %	1 %	---	---	6 %	---
	" 14j	57 %	37 %	---	---	---	1 %	5 %	---
	Mittelwert	56 %	38 %	1 %	1 %	---	---	4 %	---
2 Std.	Ratte 14f	33 %	63 %	1 %	---	---	---	3 %	---
	" 14g	30 %	68 %	2 %	---	---	---	---	---
	" 14h	25 %	71 %	2 %	---	---	---	2 %	---
	" 14i	74 %	23 %	1 %	---	---	---	2 %	---
	" 14j	35 %	62 %	1 %	---	---	1 %	1 %	---
	Mittelwert	39 %	57 %	1 %	---	---	---	2 %	---
4 Std.	Ratte 14f	22 %	76 %	1 %	---	---	---	1 %	---
	" 14g	19 %	78 %	2 %	---	---	---	1 %	---
	" 14h	33 %	63 %	1 %	---	---	---	3 %	---
	" 14i	79 %	9 %	---	---	---	---	12 %	---
	" 14j	14 %	82 %	2 %	---	---	---	2 %	---
	Mittelwert	33 %	62 %	1 %	---	---	---	4 %	---
6 Std.	Ratte 14f	46 %	46 %	---	---	---	---	8 %	---
	" 14g	15 %	79 %	4 %	---	---	---	2 %	---
	" 14h	21 %	76 %	1 %	---	---	---	2 %	---
	" 14i	61 %	21 %	6 %	3 %	---	---	9 %	---
	" 14j	9 %	77 %	10 %	---	---	---	---	4 %
	Mittelwert	30 %	60 %	4 %	1 %	---	---	4 %	1 %
8 Std.	Ratte 14f	20 %	74 %	4 %	---	---	---	2 %	---
	" 14g	23 %	68 %	8 %	---	---	---	---	1 %
	" 14h	32 %	61 %	6 %	---	---	---	1 %	---
	" 14i	52 %	22 %	8 %	---	---	---	16 %	2 %
	" 14j	11 %	74 %	12 %	---	---	---	2 %	1 %
	Mittelwert	28 %	60 %	8 %	---	---	---	4 %	1 %
24 St.	Ratte 14f	88 %	8 %	---	---	---	---	4 %	---
	" 14g	84 %	6 %	---	---	---	---	10 %	---
	" 14h	62 %	22 %	6 %	2 %	---	---	6 %	2 %
	" 14i	76 %	10 %	6 %	---	---	---	8 %	---
	" 14j	60 %	28 %	10 %	---	---	---	2 %	---
	Mittelwert	74 %	15 %	4 %	---	---	---	6 %	---

Versuch 15

Jeder Ratte werden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 3 mg/kg Endoxan injiziert.

Der Pyriferversuch wird am 6. Tag vorgenommen.

	Ratte 15a	Ratte 15b	Ratte 15c	Ratte 15d	Ratte 15e	Mittelwert
leer	12900	12800	18300	10800	7900	12500
2 Std.	17900	17500	25800	11000	10900	16600
4 "	24300	18300	20300	12700	8600	16800
6 "	20300	22100	16000	24600	4600	17500
8 "	19300	22000	23700	19200	4800	17800
24 "	10200	16300	22700	16100	7400	14500

Nur die Ratte 15e zeigt leukopenische Werte.

Alle Tiere reagieren auf den Pyriferreiz.

Versuch 16

Jeder Ratte werden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 10 mg/kg Endoxan injiziert.

Der Pyriferversuch wird am 6. Tag durchgeführt.

	Ratte 16a	Ratte 16b	Ratte 16c	Ratte 16d	Ratte 16e	Mittelwert
leer	3700	4600	2300	7000	4500	4400
2 Std.	5100	6300	3000	9000	4400	5600
4 "	5700	8300	2100	15600	3800	7100
6 "	4400	10200	600	20800	5200	8200
8 "	11000	9900	3000	19600	7600	10200
24 "	7400	7000	6700	10600	4900	7300

Alle Ratten haben einen leukopenischen Ausgangswert.

Die Ratten 16a, 16b und 16d reagieren auf den Testreiz im Rahmen der niedrigen Ausgangslage. Die beiden anderen Tiere reagieren nicht. Nach 24 Stunden hat nur die Ratte 16d keine Leukopenie mehr.

d. Versuche unter der Einwirkung von Macrodex 6%

Versuch 17a

Jeder Ratte werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 4,6 ml Macrodex 6% injiziert.

Die Ratte 17a geht im Käfig vor Behandlung ein.

	Ratte 17a	Ratte 17b	Ratte 17c	Ratte 17d	Ratte 17e	Mittelwert
leer	---	10700	12800	11600	(24400)	11700
2 Std.	---	13200	13100	8300	(21600)	11500
4 "	---	10900	6000	7200	(31600)	8000
6 "	---	12800	7000	9000	(---)	9600
8 "	---	14500	8500	12300	(---)	11800
24 "	---	10100	14400	14900	(---)	13100

Die Ratte 17e geht nach der 3. Blutabnahme ein.

Die Tiere 17c und 17d reagieren nicht. Die Ratte 17b reagiert schwach.

Versuch 17b

Jeder Ratte werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 4,6 ml Macrodex 6% injiziert.

Bei jeder Blutabnahme wird ein Ausstrich angefertigt.

	Ratte 17f	Ratte 17g	Ratte 17h	Ratte 17i	Ratte 17j	Mittelwert
leer	15300	15300	17700	11500	9700	13900
2 Std.	15000	18800	16300	15900	11900	15600
4 "	16600	9100	8600	12900	10200	11500
6 "	20000	13600	11900	19300	10200	15000
8 "	16700	11300	15900	17700	11100	14500
24 "	14900	16100	8400	18500	15400	14700

Die Ratten 17f und 17i reagieren auf den Testreiz. Die Tiere 17g und 17j reagieren schwach, die Ratte 17h gar nicht.

Mittelwerte aus den Versuchen 17a und 17b :

leer	: 13100	6 Std.	: 13000
2 Std.	: 14100	8 "	: 13500
4 "	: 10200	24 "	: 14100

Blutausstriche zu Versuch 17b

		Lympho- zyten	Segment- kernige	Stab- kernige	Eosino- phile	Baso- phile	Mono- zyten	Plasma- zellen
leer	Ratte 17f	67 %	25 %	2 %	1 %	---	5 %	---
	" 17g	68 %	26 %	2 %	2 %	---	2 %	---
	" 17h	69 %	26 %	1 %	2 %	---	2 %	---
	" 17i	58 %	37 %	2 %	---	---	3 %	---
	" 17j	73 %	19 %	3 %	2 %	---	2 %	1 %
	Mittelwert	67 %	27 %	2 %	1 %	---	3 %	---
2 Std.	Ratte 17f	50 %	43 %	3 %	1 %	---	3 %	---
	" 17g	29 %	68 %	3 %	---	---	---	---
	" 17h	50 %	43 %	3 %	1 %	---	3 %	---
	" 17i	32 %	60 %	6 %	---	---	2 %	---
	" 17j	42 %	49 %	6 %	2 %	---	---	1 %
	Mittelwert	41 %	53 %	4 %	1 %	---	2 %	---
4 Std.	Ratte 17f	21 %	75 %	1 %	---	---	3 %	---
	" 17g	30 %	67 %	2 %	---	---	1 %	---
	" 17h	47 %	51 %	1 %	---	---	---	1 %
	" 17i	18 %	80 %	2 %	---	---	---	---
	" 17j	25 %	69 %	3 %	---	---	1 %	2 %
	Mittelwert	28 %	68 %	2 %	---	---	1 %	1 %
6 Std.	Ratte 17f	11 %	86 %	---	---	1 %	2 %	---
	" 17g	33 %	66 %	---	---	---	1 %	---
	" 17h	25 %	72 %	1 %	1 %	---	1 %	---
	" 17i	8 %	90 %	1 %	---	---	1 %	---
	" 17j	11 %	83 %	3 %	1 %	---	2 %	---
	Mittelwert	18 %	79 %	1 %	---	---	1 %	---
8 Std.	Ratte 17f	19 %	77 %	1 %	---	---	2 %	1 %
	" 17g	32 %	65 %	---	---	---	3 %	---
	" 17h	30 %	64 %	3 %	1 %	---	2 %	---
	" 17i	12 %	80 %	5 %	---	---	1 %	2 %
	" 17j	27 %	66 %	7 %	---	---	---	---
	Mittelwert	24 %	70 %	3 %	---	---	2 %	1 %
24 St.	Ratte 17f	45 %	45 %	6 %	---	---	3 %	1 %
	" 17g	48 %	43 %	2 %	2 %	---	5 %	---
	" 17h	78 %	19 %	---	1 %	---	2 %	---
	" 17i	47 %	46 %	5 %	1 %	---	1 %	---
	" 17j	51 %	32 %	8 %	2 %	---	7 %	---
	Mittelwert	54 %	37 %	4 %	1 %	---	4 %	---

Versuch 18

Jeder Ratte werden einen Tag vor dem Pyriferversuch 8,6 ml Macrodex 6% injiziert.

	Ratte 18a	Ratte 18b	Ratte 18c	Ratte 18d	Ratte 18e	Mittelwert
leer	16600	12500	11500	11300	15100	13400
2 Std.	12600	13100	10500	9900	11800	11600
4 "	13700	13000	14400	13000	15900	14000
6 "	12900	14700	14100	11100	9200	12400
8 "	12200	10600	14200	10000	16800	12800
24 "	13900	13000	10000	12000	22500	14300

Die Ratte 18c reagiert auf Pyrifer gut. Die Tiere 18b und 18d reagieren schwach, die Tiere 18a und 18e nicht.

Versuch 19

Jeder Ratte werden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 ml
Macrodex 6% injiziert.

Pyriferversuch am 4. Tag

	Ratte 19a	Ratte 19b	Ratte 19c	Ratte 19d	Ratte 19e	Mittelwert
leer	15400	17000	16800	20600	10100	16000
2 Std.	14000	10300	20700	19000	8900	14600
4 "	26600	22500	32800	22000	16100	24000
6 "	26500	29900	24800	22100	13000	23300
8 "	23000	49000	13700	24400	19600	25900
24 "	16500	15100	23000	19500	10300	16900

Die Ratte 19d reagiert schwach, alle anderen reagieren gut
auf Pyrifer.

Versuch 20

Jeder Ratte werden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 4 ml Macrodex 6% injiziert.

Pyriferversuch am 4. Tag.

	Ratte 20a	Ratte 20b	Ratte 20c	Ratte 20d	Ratte 20e	Mittelwert
leer	15500	14300	26600	16600	27000	20000
2 Std.	14800	13200	17500	16200	17900	15900
4 "	15800	12300	18500	16600	26100	17900
6 "	18800	17400	20100	14700	21200	18400
8 "	12500	18800	22200	15500	24200	18600
24 "	17300	12400	25800	17900	20300	18700

Die Ratten 20a und 20b reagieren auf Pyrififer, die anderen 3 nicht.

Versuch 21

Den Ratten werden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 ml Macrodex 6% injiziert.

Pyriferversuch am 6. Tag.

	Ratte 21a	Ratte 21b	Ratte 21c	Ratte 21d	Ratte 21e	Mittelwert
leer	8300	18200	40400	7000	19300	18600
2 Std.	11700	15200	29000	7000	15500	15700
4 "	27800	18800	37400	11600	20800	23300
6 "	18800	17000	35100	10300	18600	20000
8 "	14800	18800	32500	14600	22900	20700
24 "	10600	22700	39600	10100	21700	20900

Die Ratten 21a und 21d reagieren gut, die Tiere 21b, 21c und 21e nicht.

Versuch 22

Jeder Ratte werden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 4 ml
Macrodex 6% injiziert.

Pyriferversuch am 6. Tag.

	Ratte 22a	Ratte 22b	Ratte 22c	Ratte 22d	Ratte 22e	Mittelwert
leer	11900	17900	15600	17500	19300	16400
2 Std.	9100	13900	13100	16900	15700	13700
4 "	28500	14000	17800	19300	46900	25300
6 "	12200	10100	25800	16800	42300	21400
8 "	12600	11300	22300	14400	36900	19500
24 "	12900	28600	16100	9200	25000	18400

Die Ratten 22a, 22c und 22e reagieren gut. Das Tier 22d
reagiert schwach, die Ratte 22b gar nicht.

Versuch 23

Jeder Ratte werden 3 Tage vor dem Pyriferversuch 4 ml Macro-dex 6% injiziert.

	Ratte 23a	Ratte 23b	Ratte 23c	Ratte 23d	Ratte 23e	Mittelwert
leer	15200	10100	18100	13400	23900	16100
2 Std.	23600	35200	22400	19800	14900	23200
4 "	16300	47200	31100	17300	11100	24600
6 "	26700	40100	34500	12800	11400	25100
8 "	17300	32400	29600	18300	23100	24100
24 "	8100	12100	34800	14800	15100	17000

Die Ratte 23e reagiert nicht im Sinne einer normalen Pyriferkurve; alle anderen reagieren gut.

Versuch 24

Jeder Ratte werden 3 Tage vor dem Pyriferversuch 8 ml Macro-dex 6% injiziert.

	Ratte 24a	Ratte 24b	Ratte 24c	Ratte 24d	Ratte 24e	Mittelwert
leer	11300	15100	13600	31800	17900	17900
2 Std.	11300	15300	15200	24900	23000	17900
4 "	15800	22000	16300	21500	25700	20300
6 "	20900	23400	15300	15500	18900	18800
8 "	16500	25500	18000	17200	30500	21500
24 "	18200	28900	19800	20900	20700	21700

Die Ratten 24a, 24b, 24c und 24e reagieren auf Pyrififer mit einer Leukozytose, während das Tier 24d einen Leukozytenabfall zeigt.

Bei den Ratten 24a, 24b und 24c ist die Leukozytose nach 24 Stunden noch nicht abgeklungen.

Versuch 25

Jeder Ratte werden 5 Tage vor dem Pyriferversuch 4 ml Macro-
dex 6% injiziert.

	Ratte 25a	Ratte 25b	Ratte 25c	Ratte 25d	Ratte 25e	Mittelwert
leer	17600	11200	(42000)	17600	36200	20700
2 Std.	16400	19200	(74000)	17600	39600	23200
4 "	18700	18800	(51500)	20900	38600	24300
6 "	21300	23700	(61200)	24000	45600	28700
8 "	14700	18400	(94800)	19000	39000	22800
24 "	12000	11100	(---)	20900	34700	19700

Die Ratte 25c geht direkt nach der 5. Blutabnahme im Käfig
ein.

Die anderen Tiere reagieren gut auf Pyrifir.

Versuch 26

Jeder Ratte werden 5 Tage vor dem Pyriferversuch 8 ml Macro-dex 6% injiziert.

	Ratte 26a	Ratte 26b	Ratte 26c	Ratte 26d	Ratte 26e	Mittelwert
leer	10800	17200	18200	13800	18500	15700
2 Std.	16600	23100	22600	13300	20400	19200
4 "	16700	39400	18600	26200	17900	23800
6 "	22900	29500	21000	26900	19900	24000
8 "	12100	22800	13800	19800	19700	17600
24 "	14700	16100	13900	17700	21600	16800

Die Ratte 26e reagiert schwach; alle anderen Tiere zeigen eine normale Leukozytose.

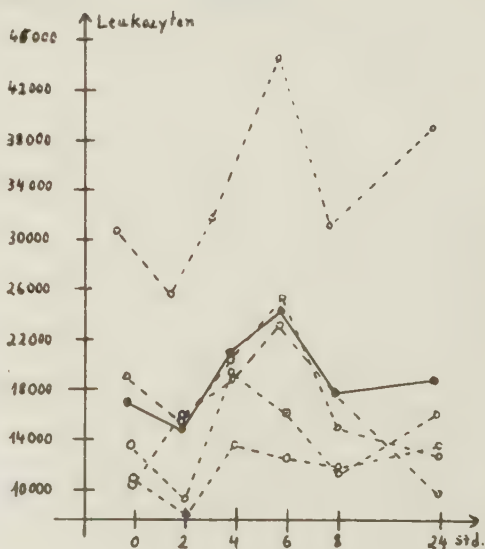
D. Diskussion.

Die geringe Anzahl der Ratten bei den einzelnen Versuchsanordnungen ließ auf eine statistische Auswertung der Ergebnisse verzichten. Es wurden lediglich einfache arithmetische Mittelwerte errechnet und jeweils festgehalten, wieviele Tiere auf den Testreiz reagiert hatten.

Da eine Dosis von 3 E Pyrifer bei den verwendeten Ratten als günstigste zur Durchführung der Knochenmarksfunktionsprüfungen erschien, wurden damit zur Sicherung der Ergebnisse 4 Grundversuche ausgeführt.

Es konnte festgestellt werden, daß eine Gruppe von Ratten (Gewicht 250 bis 350 g) mit gesunder Knochenmarksfunktion und Leukozytenregulation auf einen Pyriferreiz von 3 E nach 4 bis 6 Stunden mit einer Leukozytose von wenigstens 120 bis 125 % der Ausgangswerte reagierte (Durchschnitt : 137,5 %). Die Leukozytenzahlen näherten sich nach 8 bis 24 Stunden wieder dem Ausgangswert, wobei sie nach 24 Stunden erneut ansteigen konnten, wenn sie nach 8 Stunden bereits abgefallen waren

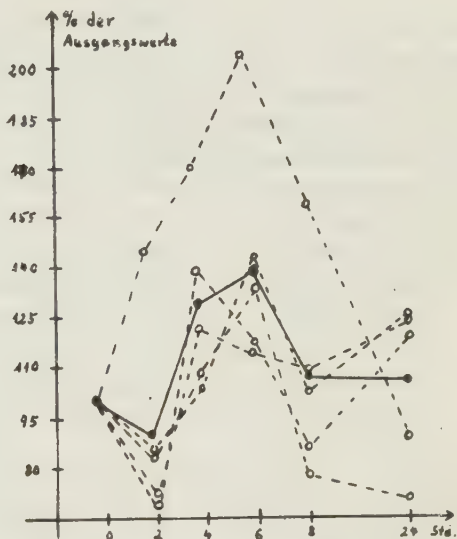
Abb. 1a
Pyriferversuch mit
3 E. Die durchge-
zogene Kurve be-
zeichnet die Mit-
telwerte der Zah-
len der einzelnen
Ratten (übrige
Kurven).
(Versuch 3a)



(Beispiel s. Abb. 1). Dieses Verhalten wurde nur von einer der 17 Ratten nicht gezeigt, deren höchste Leukozytenzahl nur 115, % des Ausgangswertes erreichte.

Abb. 1b

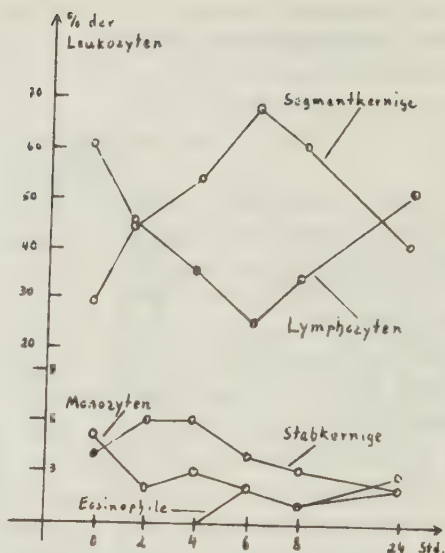
Der gleiche Versuch wie in Abb. 1a. Die einzelnen Zahlen sind in % der jeweiligen Ausgangswerte der Ratten dargestellt.



Bei einer Versuchsgruppe, deren Tiere je 3 E Pyrifer erhalten hatten, wurden neben den Leukozytenzählungen Blutausstriche angefertigt. Sie ergaben bei den Ausgangswerten ein Überwiegen der Lymphozyten mit durchschnittlich 61 %. Die segmentkernigen Granulozyten stellten im Mittel 29 %. Nach 6 Stunden hatte sich das Verhältnis mit 25 % Lymphozyten und 68 % Segmentkernigen umgekehrt, wobei auch die absolute Zahl der Lymphozyten geringer geworden war. Nach 24 Stunden hatten diese mit 52 % ihre vorherrschende Position zurückgewonnen (Segmentkernige jetzt 40 %). Die Stabkernigen zeigten einen Anstieg nach 2 bis 4 Stunden, die Eosinophilen nach 6 bis 24 Stunden. Die Monozyten fielen während des ganzen Versuches unter ihre Ausgangswerte ab. Diese Differentialblutbilder entsprechen etwa der biologischen Leukozytenkurve SCHILLING's (s. Abb. 2).

Abb. 2

Differentialblutbilder während einer Knochenmarksfunktionsprüfung mit 3 E Pyrifer (Mittelwerte von Versuch 3d).



Die Reaktion erfolgte offenbar unabhängig von dem absoluten Ausgangswert der Leukozyten, der sehr unterschiedlich war (zwischen 10800 und 30800).

Es wurde versucht, auf die Grundversuche mit Pyrifer die WILDER'sche Ausgangswertregel anzuwenden. Es ergab sich aber kein deutliches, dieser Regel entsprechendes Verhalten.

Nach anderer Dosierung von Pyrifer (2 E, 5 E und 10 E) konnte keine so typische Ausschwemmung der Leukozyten beobachtet werden. Für alle weiteren Versuche wurden deshalb 3 E Pyrifer verwendet.

Bei einem Kontrollversuch mit physiologischer Kochsalzlösung anstelle von Pyrifer zeigten alle Ratten nach 4 bis 6 Stunden einen Abfall der Leukozyten unter die Ausgangswerte.

Wurde den Ratten bereits einen Tag vor einem gewöhnlichen Pyriferversuch mit 3 E zur Leukozytenzählung Blut wie üblich durch Kupieren der Schwanzspitze abgenommen, so war die Reaktion auf den Testreiz nicht mehr einheitlich. Nur 2 Tiere re-

agierten gut, eines schwach und 2 gar nicht. Vielleicht war die Leukozytenregulation durch die Wundsetzung vom Vortag irritiert.

Endoxan wurde teils nach herkömmlicher Art in niedrigen täglichen Dosen, teils im Sinne DRUCKREY's als Stoß verabfolgt. Es zeigte sich bei therapeutischer Dosierung (15 mg/kg, entsprechend etwa 1 g für einen 70 kg schweren Menschen) nach beiden Applikationsarten (1 oder 2 Tage nach einem Stoß bzw. einen Tag nach der letzten Gabe bei Verteilung der gleichen Dosis auf 5 Tage) eine normale Knochenmarksfunktion. Nur 1 von 15 Tieren reagierte nicht.

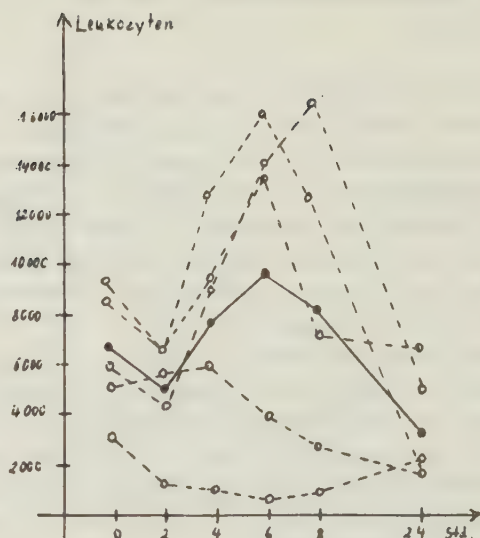
Eine Leukopenie wurde bei 4 (27 %) der so behandelten 15 Ratten vorübergehend beobachtet. (Wegen der sehr verschiedenen und bei den Endoxanversuchen gar nicht bekannten Leukozytenausgangswerte wurden nur Zahlen unter 8000 / mm³ als leukopenisch bezeichnet. Von den 42 nicht vorbehandelten Tieren der Versuche 1 bis 5 hatten 2 (knapp 5 %) solche Ausgangswerte gezeigt.)

Bei der hohen, nicht mehr therapeutischen Dosis von 50 mg/kg Endoxan (entsprechend 3,5 g auf 70 kg) reagierten in jeder Gruppe immer noch 3 von 5 Ratten (60 %) mit einem Leukozytenanstieg auf Pyrifor, allerdings im Rahmen einer niedrigen Ausgangslage (Beispiel s. Abb. 3). Hierbei war es gleichgültig, ob der Testreiz 1 oder 2 Tage nach einem Endoxanstoß oder 1 Tag nach der letzten Gabe bei Verteilung der Dosis auf 5 Tage gesetzt wurde.

Wurde das Pyrifor 1 Tag nach dem Endoxanstoß (50 mg/kg) gegeben, so konnte es trotz zu diesem Zeitpunkt noch relativ hoher Ausgangswerte den endgültigen Abfall der Leukozyten nach weiteren 24 Stunden nicht verhindern. Im Gegenteil, diese Gruppe lag 48 Stunden nach der Endoxaninjektion im Durchschnitt sogar noch etwas niedriger als die beiden anderen Gruppen, bei denen der Pyriferversuch erst dann angesetzt wurde. Hier war der Ausgangswert schon niedrig, nach 24 Stunden zeigte sich aber ein noch weiterer Abfall. Trotz der bei 60 % der Tiere interkurrent vorhandenen Reaktion auf Pyrifor bildete sich also die von DRUCKREY und Mitarbeitern 2 bis 5 Tage nach einem Endoxanstoß am ausgeprägtesten beobachtete Leukozytendepression deutlich aus.

Abb. 3

Pyriferversuch 2
Tage nach 50 mg/kg
Endoxan (Versuch
14a). Die durch-
gezogene Linie be-
zeichnet die Mit-
telwerte der Zah-
len der einzelnen
Ratten (andere
Linien).



Wenn die Dosis dagegen auf 5 Tage verteilt worden war, wurde bei noch tieferen Ausgangswerten nach 24 Stunden ein Anstieg der Leukozyten beobachtet.

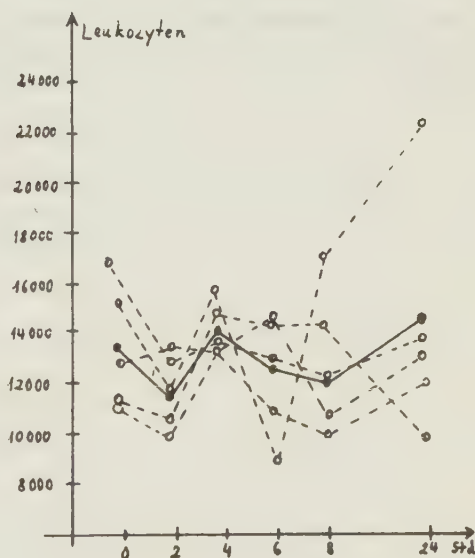
Leukopenische Zahlen wurden bei 19 (95 %) von 20 mit der hohen Endoxandosis behandelten Ratten festgestellt.

Das Differentialblutbild beim Pyriferversuch 2 Tage nach dem Endoxanstoß mit 50 mg/kg zeigte gegenüber dem normalen eine Verspätung der Linksverschiebung, die dann aber durch Auftreten von Myelozyten im strömenden Blut imponierte. Das stimmte mit der von DROSTE u. a. beobachteten Reifungsstörung im granulopoetischen System des Knochenmarks überein. Die Lymphozyten waren bei 2 Ratten (allerdings nur zu Beginn des Pyriferversuchs) von der Leukozytendepression mehr als die segmentkernigen Granulozyten betroffen, während bei den anderen 3 Tieren die Relation Lymphozyten / Segmentkernige normal war. Außerdem fiel eine Verminderung der Eosinophilen auf.

Macrodex 6% wurde so dosiert, daß es etwa 1 bzw. 2 l beim 70 kg schweren Menschen entsprach. Einen Tag nach einer solchen Behandlung konnte nur bei einem Teil der Tiere (3 von 13 = 23 %) eine normale Reaktion auf Pyrifer beobachtet werden. 5 Ratten (38,5 %) reagierten schwach und die übrigen 5 gar nicht (Beispiel s. Abb. 4). Nach einem Vergleich mit den Kontrollversuchen, für die anstelle von Macrodex 6% physiologische Kochsalzlösung und Ringerlösung verwendet worden waren, mußte dieses Verhalten als pathologisch angesehen werden. Bei diesen Versuchen hatten von 16 Ratten 13 (81 %) gut, 2 (12,7 %) schwach und 1 (6,3 %) gar nicht reagiert.

Abb. 4

Pyriferversuch 1
Tag nach 8,6 ml
Macrodex 6 % (Versuch 18). Die durchgezogene Linie bezeichnet die Mittelwerte der Zahlen der einzelnen Ratten (andere Linien $\varnothing$).



Die Blutaussstriche bei einem solchen Versuch mit 4,6 ml Macrodex 6% ergaben eine verringerte Linksverschiebung ohne sonstige pathologische Befunde.

Wurde der Pyliferversuch 3 Tage nach der Injektion von 4 bzw. 8 ml Macrodex 6% angesetzt, so reagierten bereits 8 von 10 Tieren normal. Nach 5 Tagen wurden keine pathologischen Kur-

ven mehr gefunden.

Als den Ratten 3 Tage lang je 2 bzw. 4 ml Macrodex 6 % injiziert wurden, reagierten von 10 Tieren 6 gut, 1 schwach und 3 nicht. Erhielten die Ratten die gleichen Dosen 5 Tage lang, so fanden sich ähnliche Ergebnisse. 5 Tiere reagierten gut, 2 schwach und 3 gar nicht.

Eine Abhängigkeit der Resultate von den verwendeten Dosen war bei allen Versuchen mit Macrodex 6 % nicht sicher zu erkennen.

Es muß nach diesen Beobachtungen angenommen werden, daß Macrodex 6 % die Ausschwemmung oder die Neubildung von Granulozyten im Knochenmark bei einem Teil unserer Ratten behindert hat. Die geringe Linksverschiebung im Differentialblutbild läßt eher an eine Störung der Neubildung denken.

E. Zusammenfassung.

In 26 Versuchen an 160 Ratten wurde folgendes beobachtet :

1. Mit einer Pyriferdosierung von 3 E konnten typische Leukozytenausschwemmungen entsprechend der Knochenmarksfunktionsprüfung nach MOESCHLIN hervorgerufen werden.
2. Wurde bereits einen Tag vor einem solchen MOESCHLIN - Test in der üblichen Weise Blut zur Leukozytenzählung abgenommen, so reagierte nur noch ein Teil der Tiere normal.
3. Endoxan verursachte nach kurzdauernder therapeutischer Dosierung keinen pathologischen Ausfall des Tests und nur bei wenigen Tieren eine geringe Leukopenie. Dagegen wurden solche Befunde nach einer untherapeutisch hohen Dosis erhoben. Diese Ergebnisse zeigten keine Abhängigkeit davon, ob die gleiche Dosis als Stoß oder über 5 Tage verteilt gegeben worden war.
4. Bis zu 3 Tagen nach der Applikation von Macrodex 6% fand sich bei einem Teil der Versuchstiere keine normale Reaktion auf Pyrifer.

F. Literatur.

1. AMMON : Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Gewebe.
Enzymologia (Acta biocatalytica) 25 (1963),
Fasc. 4.
2. ARNOLD, BOURSEAUX und BROCK : Neuartige Krebs-Chemotherapeutika aus der Gruppe der zyklischen N-Lost-Phosphamidester.
Naturwiss. 45 (1958), S. 64.
3. ARNOLD und BOURSEAUX : Synthese und Abbau zytostatisch wirksamer zyklischer N-Phosphamidester des Bis-(beta-chloräthyl)-amins.
Angew. Chem. 70 (1958), S. 539.
4. BEER : Über die nervös-humorale Regulation des Blutes.
Fol. hämat. 66 (1942), S. 222.
5. BIERBRAUER : Die Einwirkung der Zytostatika Endoxan und Trisäthyleniminobenzochinon auf das Knochenmark und periphere Blut der Ratte,
Fol. hämat., Neue Folge 5 (1961), S. 143.
6. BOCK und FRENZEL ; Splenogene Markhemmung.
Kli. Wo. 17 (1938), S. 1315.
7. BROCK und WILMANN : Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), S. 453.
8. BROCK : Zur pharmakologischen Charakterisierung zyklischer N-Lost-Phosphamidester als Krebs-Chemotherapeutika.
Arzneim. Forsch. 8 (1958), S. 1.
9. CZOK : Leberfunktionsprüfung bei Ratten durch den Bromsulphthaleintest.
Kli. Wo. 40 (1962), S. 1211.
10. DROSTE, DORSZEWSKI und KOCH : Untersuchungen zur Frage der toxischen Blutschäden bei der Ratte durch hochdosierte zyklische N-Lost-Phosphamidester.
Ärztl. Forsch. 13 (1959) I, S. 27.
11. DRUCKREY und RAABE : Organspezifische Chemotherapie des Krebs.
Kli. Wo. 30 (1952), S. 882.

12. DRUCKREY und Mitarb. : Kombination von Operation und Chemotherapie beim Krebs.
Münch. med. Wschr. 88 (1958), S. 1913.
13. DRUCKREY und Mitarb. : Experimentelle Beiträge zum Dosismproblem in der Krebschemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan.
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), S. 651.
14. FISCHER : Zbl. Chir. 71 (1944), S. 12.
15. GRÖNWALL und INGELMAN : Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr.
Acta physiol. Scand. 7 (1944), S. 97 und
" " " 9 (1945), S. 1
16. GROSS und WULF : Klinische und experimentelle Erfahrungen mit zyklischen Phosphamidestern des N-Lost in der Chemotherapie von Tumoren.
Sdbd. Strahlenther. 41 / III (1959), S. 361.
17. HEILMEYER und BEGEMANN : Handbuch der Inneren Medizin.
Springer-Verlag, 1951, Bd. II.
18. HEILMEYER : Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark.
Kli. Wo. 33 (1955), S. 689.
19. HEILMEYER (Herausg.) : Lehrbuch der Inneren Medizin.
Springer-Verlag, 1961.
20. HELLNER, NISSEN, VOSSCHULTE (Herausg.) : Lehrbuch der Chirurgie.
Verlag Georg Thieme, 1962.
21. HESS : Vegetative Funktionen und Zwischenhirn.
Helv. Physiol. Acta, Suppl. 4 (1947).
22. HOFF und v. LINHARDT : Über die zentral-nervöse Regulation des Blutes.
Zschr. f. d. ges. exp. Med. 63 (1928), Heft 3/4.
23. HOFF : Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut.
Zschr. f. d. ges. exp. Med. 67 (1929), Heft 5/6.
24. HOFF : Zur pathologischen Physiologie des weißen Blutbildes.
Münch. med. Wschr. 77 (1930), S. 124.
25. HOFF : Über das Zusammenspiel der vegetativen Regulation.
Kli. Wo. 14 (1934), S. 519.
26. HOFF : Neurohumorale Regulation des Blutes.
5. Kongr. d. Europ. Ges. f. Hämatologie,
Freiburg 1955 (Springer-Verlag 1956).

27. HOFF : Vegetatives Nervensystem.
Handbuch der gesamten Hämatologie, Verlag Urban
& Schwarzenberg (1959), Teil 2, 1. Halbband.
28. HUNDESHAGEN : Fiebererzeugung bei Laboratoriumstieren.
Zschr. f. Immunitätsforschung 90 (1937), Heft 3.
29. KOMIYA : Die nervöse Regulation der Blutkörperchen.
5. Kongr. d. Eur. Ges. f. Hämat. Freiburg 1955,
Springer-Verlag 1956.
30. KOMIYA : 1. Nachschub, Verteilung und Untergang der Leukozyten; 2. Zahlenverschiebungen der Leukozyten.
Handb. d. ges. Hämat., Verlag Urban & Schwarzenberg, 1959, Teil 2, 2. Halbband.
31. KRESTOW : Über den Einfluß von Milzexstirpation und Milztransplantation auf die Leukozytenbewegung.
Inaug. - Dissertation, Heidelberg 1960.
32. LINKE und SCHRICKER : Die Bedeutung der Leber und Milz für die neurohumorale Regulation der Leukozyten.
5. Kongr. d. Eur. Ges. f. Hämat. Freiburg 1955,
Springer-Verlag 1956.
33. LINKE, v. RANSBEEK und SCHRICKER : Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf unspezifische Reize.
Verh. d. Dt. Ges. f. Inn. Med., 62. Kongr. 1956.
34. MOESCHLIN : Die Leukozytenkurve nach Pyrifex als Knochenmarksfunktionsprüfung.
Helvet. Med. Acta 12 (1945), S. 229.
35. PETRIDES und MONCKE : Die Beeinflussung der Hämatopoese bei der Therapie von malignen Tumoren und Hämoblastosen mit einem N-Iost-Phosphamidester.
Mitteilungsdienst d. Ges. z. Bek. d. Krebskr. Nordrh. Westf. 2 (1958), 6, S. 1.
36. PLIESS und FASSBENDER : Die Wirkung subletaler Dosen von Endoxan auf die Hämatopoese der Ratte.
Arzneim. Forsch. 11 (1961), S. 179.
37. REIN - SCHNEIDER : Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag 1960.
38. ROSENOW : Hirnstammnarkose, Hyperthermie und experimentelle Leukozytose.
Kli. Wo. 10 (1930), S. 1588.
39. SCHEGA : Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), S. 470.

40. SCHILLING : Die Regulation des morphologischen Blutbildes.
5. Kongr. d. Eur. Ges. f. Hämat. Freiburg 1955,
Springer-Verlag 1956.
41. SCHWAIGER und SCHMEISER : Chirurg 21 (1950), S. 613.
42. SCHWARTZKOPFF : Zur Wirkung von Dextran als Plasmaex-
pander.
Zschr. f. klin. Med. 157 (1962), S. 156.
43. STREICHER : Experimentelle Splenektomie in ihrer Wirkung
auf Erythrozytenregeneration, Leukozytenregulation
und Blutungsschock.
Langenbecks Arch. (Dtsch. Zschr. Chir.) 293 (1960)
44. WILDER : Das Ausgangswertgesetz.
Kli. Wo. 10 (1931), S. 1889.

Lebenslauf.

Am 25. Mai 1940 wurde ich als Sohn des Pfarrers Rudolf Kirmeß und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Boy, in Wasdow (Mecklenburg) geboren.

1944 fiel mein Vater in Frankreich.

Ich besuchte die Volksschulen in Quitzenow (bei Wasdow) und Alt-Strelitz (Meckl.). 1952 wurde ich in die Quarta des Evangelischen Gymnasiums in West-Berlin aufgenommen. 1959 bestand ich an dieser Schule das Abitur.

Ich begann im Sommer 1959 das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich nach 5 Semestern das Physikum ablegte. Im Winter 1961/62 bezog ich die Philippsuniversität Marburg, an der ich am 24. 2. 1965 das Staatsexamen bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

In Berlin : H. J. Clemens, H. Drawert, M. H. Fischer, F. J. Haberich, E. v. Herrath, R. Honerjäger, K. F. Jahr, W. Lautsch, E. Schütte, W. Schwarz, H. Selbach, W. Stein, H. Stoboy, W. Ulrich, F. Vogel.

In Marburg : G. Beckmann, J. Berendes, H. Bickel, H. E. Bock, O. Braun-Falco, R. Buchholz, H. Ehrhardt, G. Exner, P. Gedigk, R. Gross, W. Grüter, J. Hamm, F. Hartmann, H. Heuser, G. Hildebrandt, H. Hornung, H. Huber, H. Jacob, N. Lang, F. Linneweh, D. W. Lübbers, G. A. Martini, H. H. Marx, R. du Mesnil de Rochemont, H. A. Müller, H. Neubauer, J. Oehme, F. Schleyer, W. Schmid, P. Schölmerich, O. Schrappe, M. Schwaiger, R. Siegert, M. Siess, H. S. Stender, W. Straub, H. J. Streicher, A. Würterle.

Während der Ausführung dieser Arbeit erhielt ich ein Doktorandenstipendium der Stiftung Volkswagenwerk.

